STATUS EPILEPTICUS LA O PACIENTĂ CU MENINGOENCEFALITĂ LUETICĂ

A. Nistorescu[1], M. Alaicescu[1], L. Botezatu[1], S. Zarnescu[1], Rodica Hodrea[2]
[1]Institutul de Boli Cerebro-vasculare „Prof. Dr. Vlad Voiculescu“, Clinica de Neurologie, Bucureşti
[2]Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Prof. Dr.Victor Babeş“, Bucureşti

REZUMAT

Este redat cazul unei paciente de 27 de ani de sex feminin care a prezentat un status epilepticus prelungit în contextul unei meningoencefalite acute luetice ca formă de debut a bolii.
Diagnosticul se bazează pe evidenţierea serologiei pozitive în lichidul cefalorahidian. Cazul subliniază posibilitatea existenţei unei forme neobişnuite de debut în acest tip de meningoencefalită.

ABSTRACT

The case of a 27-year old woman with persistent status epilepticus în the course of acute syphilitic meningo-encephalitis as the presenting feature of the disease.
Diagnosis relies on the demonstration of positive serologic tests în the cerebro-spinal fluid. The particularity of the case is the unusual form of onset of this type of meningo-encephalitis.

INTRODUCERE

Sifilisul este o infecţie cronică sistemică cu frecvenţa în creştere în România fiind determinată de Treponema Pallidum, un microorganism spiralat; infecţia poate fi dobândită, cel mai frecvent prin contact sexual sau congenitală, prin transmitere transplacentară de la mama infectată.

PREZENTAREA CAZULUI

Bolnava MG, de sex feminin, 27 ani, este adusă cu Salvarea la Camera de Gardă a Institutului de Boli Cerebro-vasculare „Vlad Voiculescu“ (IBCV) pe data de 14.11.2005 pentru 2 crize cu aspect grand-mal. Bolnava era cunoscută cu crize, din relatările soţului ele au debutat în iulie 2005, moment care coincide cu întoarcerea din Japonia unde pacienta lucra de 5 ani ca dansatoare şi, mai recent, de la o internare tot la IBCV în octombrie 2005 de unde a fost externată cu diagnosticul „crize epileptice grand-mal. TCC multiple“ prescriindu-se la acel moment tratament anticonvulsivant cu acid valproic 3.300 mg/zi şi levetiracetam 2.250 mg/zi, tratament pe care pacienta l-a întrerupt în mod nejustificat cu 24h anterior internării actuale.

Din antecedentele personale patologice şi heredocolaterale ale pacientei reţinem că tatăl a suferit de TBC pulmonar şi că bolnava a avut o pleurezie de etiologie neprecizată la vârsta de 7 ani şi că a suferit repetate traumatisme cranio-cerebrale minore (conflicte cu fostul soţ).

Imediat după internare repetă crizele la intervale scurte de timp, iniţial cu revenirea conştienţei intercritic, apoi intră în status epilepticus, devine stuporoasă, aresponsivă. Crizele au avut un aspect polimorf: crize oculoclonice stângi, crize adversive stângi, crize parţiale motorii faciale drepte şi, mai ales, crize parţiale motorii stângi (pattern-ul predominant).

Ex. somatovisceral şi neurologic la internare:

- pacientă stuporoasă;
- cap şi globi oculari deviaţi stânga;
- midriază bilaterală stg > dr cu reflexul fotomotor diminuat bilateral stg > dr;
- hemiplegie stângă hipotonă post-critică, la nocicepţie se apără cu membrele drepte, Babinski stânga;
- moderată redoare de ceafă, sub febră.

Examenele de laborator cu valori patologice:

- leucocitoză cu neutrofilie – 22.000 elemente/mm^3
- HIV 1 + 2 negativ şi RPR „dubios“ în ser. La precedenta internare ambele determinări au fost negative.
- examenul LCR – primul pe 16.11.2005 a arătat: lichid limpede, incolor, reacţia Pandy (+++) cu albumine = 89 mg/dl, uşoară pleiocitoză – 16 elemente/mm^3 – predomină celule limfoide şi monocite, glicorahie şi cloruri normale.

Alte investigaţii paraclinice:

- EKG, Rx cord-pulmon în limite normale
- CT cerebral cu substanţă de contrast: moderată hidrocefalie internă, fără procese expansive intracraniene, fără leziuni traumatice acute sau sechelare.

- primul EEG pe 14.11.2005 – pe un fond de activitate electrică lentă difuză în banda delta se observă complexe vârf-undă în derivaţiile occipito-occipitale, parieto-parietale, temporo-centrale drepte şi fronto-frontale.

Bolnava s-a aflat în status epilepticus pentru încă 3 zile cu menţinerea stării stuporoase cvasi-permanente, repetă crizele parţiale motorii stângi la care se adaugă ulterior crize parţiale complexe stângi cu mişcări carfologice şi automatisme ale membrului superior stâng. Examenele EEG repetate confirmă status-ul epileptic electric cu complexe vârf-undă sincrone şi generalizate cu amplitudine maximă în culegerile drepte.

Sub tratament anticonvulsivant parenteral cu diazepam i.v., încărcare cu fenitoin în pev continuat cu fenitoin p.o. 4 100 mg/zi la care s-a adaugat acid valproic 1.200-1.500 mg/zi, depletive cerebrale, dexametazona i.v., antibiotice cu spectru larg, tratament simptomatic şi de reechilibrare hidro-electrolitică crizele s-au remis şi starea de conştienţă s-a ameliorat spectaculos.

La reluarea examenului neurologic (pacienta cooperantă):

- discretă redoare de ceafă;
- anizocorie stg > dreapta cu pupile slab reactive la lumină dar cu reacţie la convergenţă păstrată
- nistagmus orizontal în privirea laterala stângă
- frusta hemipareză stângă postcritică, Babinski stânga
- reflex palmo-mentonier (+) bilateral

Au persistat anomaliile EEG în contrast cu starea generală bună şi revenirea stării de conştienţă (ieşirea din status clinic) şi, în contextul tabloului biochimic şi citologic din LCR, după excluderea unui proces expansiv intracranian (examen CT cu substanţă de contrast normal) ne-am orientat către diagnosticul de meningoencefalită incluzând în diagnosticul diferenţial afecţiuni cu implicare leptomeningeală de diverse etiologii: meningita TBC, meningita luetică, infecţia HIV, meningite fungice, meningoencefalite virale, parazitoze SNC, boli prionice, afecţiuni neoplazice, vasculite, etc. (4, 9).

S-a repetat puncţia lombară ce a arătat:

- albuminorahie şi pleiocitoză în creştere – 139 mg/dl, respectiv 24 elemente/mm^3 cu predominanţă limfocitară
- HIV negativ, RPR pozitiv
- IgG, IgA, IgM –valori normale
- Complexe imune circulante, fracţiunea C3 a complementului – în limite normale
- Anticorpi anti ADN-ds, anticorpi antinucleari în limite normale

S-a stabilit astfel diagnosticul de neurosifilis şi s-a realizat ulterior transferul pacientei la Spitalul de Boli Infecţioase „Victor Babeş“ unde s-a confirmat diagnosticul de bacteriemie sifilitică cu determinări la nivelul SNC (meningoencefalită luetică), dar şi în alte organe (adenopatii, hepatomegalie) şi modificări de laborator caracteristice. S-au exclus coinfecţia TBC şi micotică a SNC (coloraţia Ziehl-Nielsen nu evidenţiază bacili acid-alcoolorezistenti, coloraţia cu tuş China negativă în LCR) şi s-au făcut determinări cantitative ale RPR în LCR (titru 1/64) şi TPHA seric (titru 1/128).

S-a instituit tratament parenteral cu penicilină G în doză de 18 milioane UI/zi divizat la fiecare 6h pentru 15 zile, regim urmat de 3 doze de benzatin penicilina G a 2,4 milioane UI administrate i.m. săptămânal şi s-a notat o evoluţie clinică favorabilă, fără repetarea crizelor, iar repetarea examenului LCR a arătat diminuarea semnificativă a pleiocitozei, fără scăderea proteinorahiei; aspectul EEG s-a ameliorat spectaculos.

Examenul neurologic, repetat la Spitalul „V. Babeş“ la sfârşitul celor 15 zile de penicilino-terapie:

- pacientă afebrilă, fără redoare de ceafă.
- modificările pupilare în rezoluţie
- sindrom piramidal stâng persistent, dar cu probe de pareză negative: ROT mai vii şi reflexe cutanate abdominale diminuate pe stânga.

Semnul Hoffman prezent pe stânga.

- reflex palmo-mentonier (+) bilateral.

DISCUŢII

Descoperirea Treponemei Pallidum în materialul sifilitic a fost făcută de Schaudinn şi Hoffman în 1905. Genul Treponema mai include subspeciile pertenue care determină framboesia, endemicum, care determină sifilisul endemic sau bejelul, carateum care determină pinta (2).

Infecţiei sifilitice dobândite i se descriu 3 stadii:

1. *stadiul primar* – apare între 10-90 zile de la momentul infecţiei (dar în medie de 21 zile) şi are ca manifestări caracteristice sancrul dur sifilitic cu localizare în principal genitală însoţit de limfadenopatia regională nedureroasă.
2. *stadiul secundar* (bacteriemia sifilitică) apare între 6-8 săptămâni după vindecarea sancrului şi include manifestări:
   - *generale:* febră, alterarea stării generale, artralgii, limfadenopatii generalizate şi paraclinic leucocitoză şi pozitivarea testelor de inflamaţie.
   - *manifestări cutaneo-mucoase:* variate şi caracteristice.
   - parenchimatoase: hepatită, nefrită, meningoencefalită.
     - stadiul latent cu două substadii: latent timpuriu şi latent tardiv

3. stadiul terţiar (tardiv)
   - *terţiar benign:* leziune caracteristică: gomă sifilitică
   - *cardiovascular:* aortită sifilitică
   - *neurosifilis:* sifilis meningovascular, pareză generală progresivă, tabes dorsalis, s.a. (2, 3)

Invazia luetică a SNC se produce de regulă între 3-18 luni de la momentul infecţiei, iar prima secvenţă patogenică în neurosifilis este întotdeauna meningoencefalita sifilitică, boala putând debuta clinic ca o meningită acută luetică cum este şi cazul pacientei MG care nu descrie în antecedente leziuni caracteristice stadiului primar (1, 7).

Meningita este de obicei asimptomatică şi se manifestă doar prin modificări ale LCR: pleiocitoza sub 100 elemente/mm^3 predominant limfo-monocitară, proteinorahie cu valori între 40-200 mg/dl, creşterea IgG cu benzi oligoclonale, teste serologice pozitive, cele nespecifice (RPR – *reagine plasma reaction* şi VDRL – *veneral disease research laboratory*) fiind mai sensibile şi mai utile pentru urmărirea eficienţei tratamentului decât cele specifice (FTA-ABS, TPHA, MPHA). Sub tratament antitreponemic eficient citologia LCR se normalizează prima, urmează revenirea la normal a proteinelor şi în cele din urmă, dar inconstant, şi a serologiei. Reapariţia anomaliilor LCR descrise precede de regulă reactivarea neurosifilisului (1, 6, 10).

Clinica meningoencefalitei luetice include: cefalee, redoare de ceafă, de obicei fără febră, pareze de nervi cranieni, convulsii, confuzie, uneori semne de HIC sau de hidrocefalie, în cazurile severe leziuni apoplectice prin leziuni vasculare asociate.

În lipsa tratamentului, după o perioadă de latenţă variabilă apar leziuni parenchimatoase specifice:

- *sifilisul meningovascular* – cea mai frecventă formă de neurosifilis în prezent – apare între 6 luni-10-20 ani de la inoculare (cel mai frecvent între 6-7 ani) şi se manifestă clinic prin ictusuri unice sau multiple la o persoană tânără prin fibroză meningeală şi arterita Heubner (1).
- *pareza generală progresivă* – în prezent foarte rară, apare tardiv la 15-20 ani de la infectare. Ca manifestări: tulburări cognitive – demenţiere progresivă, tulburări de personalitate, deficite neurologice focale (în anumite forme), mişcări involuntare (tremor, mioclonii), crize, dizartrie, pupile Argyll-Robertson.
- *tabes dorsalis* cu debut la 15-20 ani de la infectare – dureri lancinante, ataxie cu mers caracteristic, incontinenţă urinară, abolirea reflexelor osteotendinoase şi tulburări marcate ale sensibilităţii profunde, semnul Romberg pozitiv, crize tabetice viscerale.
- alte manifestări: atrofie optică, sifilis spinal, surditate sifilitică.

Examenele imagistice aduc informaţii diferite în funcţie de tipul neurosifilisului:

- în meningoencefalita luetică ele sunt normale, cu excepţia unei posibile hidrocefalii moderate, reversibilă după stingerea procesului patologic.
- în sifilisul meningovascular, examenul CT poate pune în evidenţă multiple leziuni hipodense (ischemice), de mici dimensiuni secundare infarctelor în teritoriile distale ale ramurilor lenticulostriate ale arterelor cerebrale anterioare şi mijlocii având o dispoziţie caracteristică în capsula internă cu extensie la ganglionii bazali adiacenţi (1, 8).
- examenul RMN poate evidenţia meningita (predominant bazală) cu enhancement linear sau nodular, encefalită predominant corticală – în stadiile iniţiale enhancement linear sau focal, după mai mulţi ani de evoluţie – atrofie corticală severă, infarctele cerebrale secundare arteritei Heubner, foarte rar în prezent gomele sifilitice (5).

La această bolnavă diagnosticul diferenţial se face între meningoencefalită şi sifilisul meningovascular; opinăm pentru meningoencefalita luetică datorită sindromului meningeal florid, atât clinic cât şi ca tablou LCR, concomitenţei semnelor clinice şi paraclinice de infecţie sistemică (leucocitoză, adenopatii, hepatită), absenţa prodroamelor de tip accident ischemic tranzitor (frecvenţe în sifilisul meningovascular), vârstei tinere a pacientei neexistând astfel timpul suficient pentru dezvoltarea formei meningovasculare, absenţa la examenul CT a leziunilor hipodense ischemice.

Un examen RMN cerebral (care nu s-a putut efectua din motive obiective) ar fi adus date suplimentare, ar fi putut decela prezenţa sau absenţa fibrozei meningeale, a ictusurilor secundare vasculitei sifilitice, eventuale gome cerebrale şi ar fi putut astfel înclina balanţa în dificila problemă a diagnosticului diferenţial.

Modificările pupilare, remise sub tratament penicilinic, sunt expresia iridociclitei şi a neuropatiei optice acute din faza bacteriemică a sifilisului nefiind pupile Argyll-Robertson clasice din stadiul terţiar al bolii. De asemenea, prezenţa semnelor neurologice reziduale minore (sindromul piramidal stâng persistent dar cu probe de pareză negative, reflexul palmo-mentonier pozitiv bilateral) ne poate sugera că ne aflăm totuşi în faţa unei forme limitate de sifilis meningovascular sau, mai probabil, ca acestea sunt consecinţa sechelelor post-encefalită acută şi post-status epilepticus prelungit.

În ceea ce priveşte tratamentul specific al infecţiei luetice la această pacientă, el corespunde ultimelor recomandări în domeniu – neurosifilisul fie asimptomatic şi doar cu modificări LCR, fie simptomatic

beneficiază de aceeaşi schemă terapeutică (11, 12): de preferinţă se utilizează Penicilina G apoasă 12-24 milioane UI pe zi i.v., în doze divizate la fiecare 4 ore, pentru 10-14 zile sau Procain penicilina G 2,4 milioane UI pe zi i.m. plus probenecid p.o. 500 mg 4/zi, ambele pentru 10-14 zile; unii specialişti recomandă urmarea acestor regimuri cu 3 doze de 2,4 milioane UI de benzatin penicilina G administrate i.m. săptămânal. În ce priveşte pacienţii cu alergie confirmată la penicilină părerile sunt împărţite: unii recomandă desensibilizare şi tratament cu penicilină, alţii recomandă folosirea eritromicinei 500 mg 4/zi sau tetraciclină 500 mg 4/zi ambele pentru 20-30 zile.

Bolnava are un prognostic bun în condiţiile unui tratament parenteral corect condus şi urmat pentru o perioadă suficientă de timp; trebuie menţionat totuşi riscul de reactivare a neurosifilisului, de aceea se recomandă reevaluare clinică periodică (la fiecare 3 luni) şi repetarea puncţiei lombare la 6 luni, moment la care, în concordanţă cu o evoluţie favorabilă citologia şi determinarea proteinelor din LCR ar trebui să arate valori normale iar titrul RPR şi VDRL ar trebui să fie de cel puţin 4 ori mai mic faţă de determinarea iniţială (12). Reapariţia anomaliilor LCR (a pleiocitozei şi proteinorahiei crescute) precede de obicei reactivarea infecţiei la nivelul SNC şi este o indicaţie fermă pentru un nou ciclu complet de penicilino-terapie. Pe de altă parte, persistenţa timp îndelungat în LCR a unui titru RPR stabilizat la valori constant scăzute, în absenţa modificărilor de inflamaţie meningeală activă nu reprezintă o indicaţie pentru reiniţierea tratamentului antitreponemic (1).

CONCLUZII

- Sifilisul poate debuta clinic, în mod excepţional, cu semne şi simptome de meningoencefalită acută fără ca aceasta din urmă să fie precedată de manifestările tipice ale stadiului primar al infecţiei.
- Crizele epileptice rezistente la tratament şi chiar statusul epileptic pot face parte din tabloul clinic al meningoencefalitei luetice care trebuie deci inclusă în diagnosticul diferenţial al entităţilor mai-sus menţionate mai ales la pacienţii tineri activi din punct de vedere sexual.
- Căutarea atentă a cauzelor potenţial tratabile de epilepsie secundară este o etapă obligatorie în demersul diagnostic şi terapeutic.

BIBLIOGRAFIE

1. **Adams & Victor's** – Principles of Neurology. 762-768, McGraw Hill, 2001.
2. **Harrison** – Principiile Medicinei Interne. 1131-1142, Editura Teora, 2001.
3. **Kumar & Clark** – Clinical Medicine, fifth edition. 125-127, WB Saunders, 2002.
4. **Nicholas P Poolos** – Handbook of Differential Diagnosis in Neurology. 196-209, Butterworth-Heinemann 2001.
5. **Ligia Opriş** – Imagistica cerebrală prin rezonanţă magnetică. 297-298, Editura Solness, 2004.
6. **Katz DA, Berger JR** – Neurosyphilis in acquired immuno-deficiency syndrome. *Arch Neurology*, 46, 895, 1989.
7. **Merritt HH, Adams RD, Solomon H** – Neurosyphilis. New York, Oxford University Press, 1946.
8. **Reik L** – Spirochetal infections of the nervous system. Infections of the Nervous System, Boston, Butterworth, 1987, chap 4, 43-75.
9. **Swartz MN** – Chronic Meningitis. Many causes to consider. *N Engl J Med*, 317, 957, 1987.
10. **Vartdal F, Vandvik B, Michaelsen TE et al** – Neurosyphilis: Intrathecal synthesis of oligoclonal antibodies to Treponema Pallidum. *Ann Neurol*, 11, 35, 1982.
11. **Centers For Disease Control And Prevention** – 1993 sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Morb Mort Week Rep*, 42 (RR-14), 1, 1993.
12. **Lukehart SA et al** – Invasion of the central nervous system by Treponema Pallidum: Implications for diagnosis and treatement. *Ann Intern Med*, 109, 855, 1988.